

说明书

由有机锗化合物和葡萄糖胺化合物制备的药物及其用途

技术领域

本发明涉及一种由有机锗化合物与葡萄糖胺化合物所制备的药物及其用途，尤其涉及一种具有镇痛、抗炎、抗氧化、抗缺氧、免疫调节、抗病毒、抑菌、凝血、加速细胞增殖等作用，可刺激生物体分泌干扰素，衍生转化生长因子的药物，以及其在包括但不限于促进各类伤口愈合上的医疗应用。

背景技术

对有机锗化合物生物化学活性与医学应用的研究已经有数十年的历史，其中一些有机锗化合物已被发现具有镇痛作用(analgesic action)、抗炎作用(anti-inflammatory action)、抗氧化作用(antioxidant effect)与抗缺氧作用(antihypoxic effect)、免疫调节作用(immunomodulating action)、抗病毒作用(antiviral action)(V. G. Lakhtin et. al, "Synthesis and application of organogermanium compounds", Polymer Science Series D, Vol. 4, Iss. 3, pp 221-227, 2011-07-01; D. W. Niesel, C. B. Hess, Y. J. Cho, K. D. Klimpel and G. R. Klimpel, Infection and Immunity, June 1986, Vol. 52, No. 3, pp 828-833; L. G. Menchikovl and M. A. Ignatenko, "Biological Activity of Organogermanium Compounds - A Review", Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 46, No. 11, February, 2013), 其中，最被广泛与深入研究的是有机锗倍半氧化物(organogermanium sesquioxides)中的双-羧乙基锗倍半氧化物(bis (2-carboxyethylgermanium) sesquioxide, Ge-132)与其衍生物。双-羧乙基锗倍半氧化物(Ge-132)与其衍生物已被广泛研究应用在抗癌、抗高血压、预防肝病、抗风湿(Pronai, L. and Arimori, S., "Decreased Plasma Superoxide Scavenging Activity in Immunological Disorder—Carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) as a Promoter of Prednisolone", Biotherapy, 1992, 4, 1-8)、抗白内障 (Unaka, N.J. et. al., 1995, "Effect of Germanium-132 on Galactose Cataracts and Glycation in Rats", Experimental Eye Research, 61, 155-164)、抑制骨质疏松症，以及治疗发炎等，也被应用于制造化妆品与营养剂等。虽然最新的研究 (Robin A. Reddeman et al., "A Toxicological Evaluation of Germanium Sesquioxide(Organic Germanium)", Hindawi, Journal of Toxicology, Vol. 2020, Article ID 6275625, 17 pages)已确定 Ge-132 的无可见有害作用程度(NOAE: Non-Observable-Adverse-Effect Level)为 2000 毫克/千克体重/天，是毒性极低的物质，但因其可能遭受二氧化锗(GeO₂)污染而导致

严重肾中毒，因此避免遭受二氧化锗污染，成为制备有机锗药物的重要课题。将有机锗制备为液体型态，是使其免除遭受固态二氧化锗污染及免除其因低水溶性以致应用受限的有效方法，也是本发明的目的之一。

除了有机锗倍半氧化物及其衍生物外，其它类型的有机锗化合物，包括锗烷化合物(germanes)、杂氮锗三环化合物(germatranes)、螺旋锗化合物(spirogermanium compounds)、锗卟啉化合物(germanium porphyrines)以及二茂锗化合物(germanocenes)等，也皆被揭露具有与双-羧乙基锗倍半氧化物相似的生物活性(L. G. Menchikov and M. A. Ignatenko, "MOLECULAR-BIOLOGICAL PROBLEMS OF DRUG DESIGN AND MECHANISM OF DRUG ACTION : Biological Activity of Organogermanium Compounds(A Review)", Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 46, No. 11, February, 2013)。

许多研究也已证明，有机锗化合物能够刺激体内分泌 γ -干扰素，并衍生转化生长因子(transforming growth factor, TGF)，这对促进伤口的愈合应是一条有效的途径。造成伤口的原因很多，除了创伤、撕裂伤、磨损伤、刀伤、烧伤、烫伤、晒伤、痤疮、糖尿病溃疡以及长期卧床所引起的褥疮等皮肤伤口外，体内的溃疡也是常见的伤口。伤口的愈合是一个复杂而缓慢的过程，新的上皮组织和结缔组织是由创伤治疗中细胞的迁移和增殖所形成，因此促进细胞迁移、分化和增殖等作用有助于伤口的愈合。先前的研究(Paul Martin, "Wound Healing-Aiming for Perfect Skin Regeneration", p75-81, SCIENCE, Vol.276, 4 April, 1997)表明，包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)以及肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)等所谓“表皮生长因子族群(EGF family)”，会在表皮损伤部位大量释放，是在伤口边缘调节角质，形成细胞增殖的关键。此外，研究也发现，当外源性的表皮生长因子和转化生长因子- α 应用到猪背的烧伤部位，会增强其表皮细胞的再生(G. L. Brown et al., J. Exp. Med. 163,1319(1986); G.S. Schultz et al., Science 235,350(1987))。这些生长因子作用于表皮时，可作为细胞移动原(motogens)与促细胞分裂原(mitogens)而驱动伤口的闭合(Y. Barrandon and H. Green, Cell 50,1131(1987))。

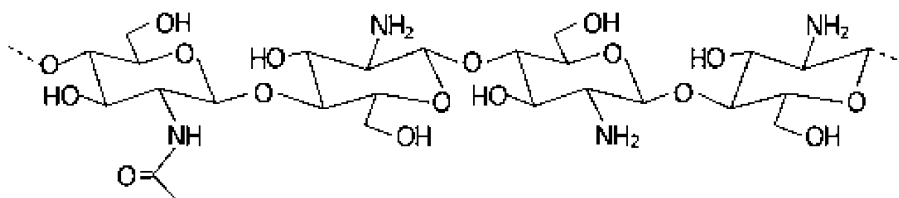
先前关于各种细胞激素(cytokine)和肽生长因子(peptide growth factors)对肠上皮细胞(intestinal epithelial cell)复原的体外模型研究结果显示：转化生长因子- α 、表皮生长因子、白细胞介素-1 β (interleukin -1 β , IL-1 β)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等四因子，促进了具生物活性(biological activity)的TGF- β 1肽(bioactive TGF- β 1 peptide)在受伤的IEC-6肠单层细胞膜上的产生，并使肠上皮细胞伤口的复原增强了2.3倍至5.5倍(Diagnass, A. U., Podolsky, D. K., Gastroenterology, 105(5), 1323-1332(1993))。

在先前技术中，一些促进伤口愈合的药剂是以生长因子为主要成分，但使用此种外源性的生长因子治疗伤口，有以下的缺点：(一)生长因子是不稳定的蛋白质，储存时即容易分解，采用口服给药时，在进入血液的前即会被消化和破坏；(二)生长因子被人体吸收的速率缓慢，并会被迅速分解，因此，外敷的生长因子软膏剂的效果有限；(三)许多生长因子有物种特异性(species specific)，如由肠胃外给药，会被识别为外来物种而被排斥，引发危险的免疫反应。基于以上原因，外源性的生长因子并不是理想的伤口愈合药剂。另也有文献指出：没有证据表明通过胃肠外给药的外源性生长因子会到达皮肤、结缔组织和支持组织。因此，内源性生长因子才能真正有效地促进伤口愈合。制备能产生内源性生长因子的药物是本发明的主要目的。

H. Matsumoto 等曾以含 1.8% Ge-132 的等渗溶液(isotonic solution)进行大鼠伤口的愈合效果试验(H. Matsumoto at al., “Restorative effect of organic germanium compound(Ge-132) on dermal injury”, Wound Medicine 15, 6 - 10(2016)), 显示其促进伤口缩小的效果与生理食盐水并没有显著差异，其实验结果将引为如图 1 所示的比较例一，其虽显示具有促进伤口缩小的效果，但与使用生理食盐水的对照组比较并没有显著的差异，与本发明药物的效果相较则更显不如。开发促进伤口愈合效果较高、能抑制渗出液(exudate)产生的伤口愈合药物也是本发明的目的之一。

制备本发明药物的另一种成分，是含有活性氨基的葡萄糖胺化合物，包括葡萄糖胺的单糖、双糖、各种不同聚合度的多糖(如几丁寡糖、几丁聚糖)以及其衍生物等。葡萄糖胺是葡萄糖中的一个羟基被氨基取代的化合物，是天然的氨基单糖。在虾、蟹等节肢动物外壳的几丁质(chitin)中存在大量的葡萄糖胺衍生物 N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine)，因此，将虾、蟹等外壳的几丁质经过脱乙酰化(deacetylation)后，即可得到俗称壳聚糖或几丁聚糖(chitosan, chito-NH₂)的聚葡萄糖胺(polyglucosamine)，其分子结构式如式 (I) 所示：

式 (I)：几丁聚糖(chitosan)的化学结构式



一般市贩的几丁聚糖并未完全脱乙酰化，因此，如式 (I) 所示，其因脱乙酰度(degree of deacetylation)的差异，而有不同含量的 N-乙酰胺基团。

几丁聚糖是一种多糖，利用化学水解、酵素分解或高能冲击(high energy impact)等方法，可将其进一步解聚(depolymerization)及伴随解聚的脱乙酰化，得到聚合度(degree of polymerization, DP)较低、脱乙酰度较高的寡糖，亦即几丁寡糖(chitooligosaccharides, COS-NH₂)。几丁寡糖除了聚合度较低和脱乙酰度较高外，其化学结构与几丁聚糖类似。为分别起见，有文献将几丁寡糖定义为聚合度 DP ≤ 20、平均分子量 ≤ 3900 道尔顿(Da)的聚葡萄糖胺(V. K. Mourya, N. N. Inamdar, and Y. M. Choudhari, “Chitooligosaccharides: Synthesis, Characterization and Applications”, Polymer Science, Ser. A, 2011, Vol. 53, No. 7, pp. 583 - 612.)。

葡萄糖胺单糖同样可以由几丁聚糖或几丁寡糖的进一步解聚得到，这也是现行制备葡萄糖胺单糖的主要途径。其中酵素解聚的方法因反应条件温和、产率及特异度高(high specificity)，以及不会改变葡萄糖胺的结构等优点而受到青睐(Pan et al., “Preparation of glucosamine by hydrolysis of chitosan with commercial α -amylase and glucoamylase”, J. Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) 2011, 12(11):931-934)。葡萄糖胺单糖的分子量为 179.17，聚合度为 1，其在本发明药物的制备与应用中，具有与几丁寡糖相似的特性。

几丁聚糖是一种生物可吸收性高分子，已在食品、材料、医疗、农业以及环保等各行业得到广泛的应用。几丁聚糖的生物相容性佳且无毒性，因此被用为基因治疗(gene therapy)的基因传送载体，又因其优越的粘附特性有助于各种药剂在细胞膜上的传输，因此也被使用于药物的控制释放(controlled release)，以治疗包括癌症在内的各种疾病；另因其具有抑菌、凝血、加速细胞增殖和促进皮肤组织修护、预防组织黏连、抑制疤痕形成，以及保护关节软骨等生理功能，因此也被用在止血与伤口愈合上。

几丁聚糖不溶于水，但在其应用上，无论制备成水溶胶、水凝胶、固体微粒、薄膜或纤维等，都必须通过溶解的方式达成。因此，开发程序简单、反应时间短、不需外加溶剂、可免于毒性成分污染的几丁聚糖溶液制备方法，一直是其医疗应用上面临的问题。解决此问题也是本发明的目的。

不同于几丁聚糖，几丁寡糖具有较高的脱乙酰度、较低的聚合度、分子量和粘性，并具有高水溶性，也具有更显著的药理特性，如抗菌性，抗氧化性，抗炎性、抗高血压，以及药剂/DNA 的传递功能等。此外，几丁寡糖也显示出抗糖尿病、抗肥胖、抗 HIV-1、抗阿兹海默症、降低胆固醇、加强钙吸收以及止血等作用，并具有高于几丁聚糖的细胞转导(cellular transduction)和可完全通过肠上皮吸收的特性等。因此，被证明适用于组织工程、药剂或基因传递、对抗化疗的多重耐药性等，其在医疗上的用途不亚于几丁聚糖，甚至更为超出。至今

并无几丁聚糖与几丁寡糖可诱发体内分泌干扰素、衍生生长因子的发现，但已有研究显示，几丁聚糖可以诱导血小板衍生生长因子-AB(PDGF-AB)和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)从血小板中释放(He Liu et. al., “A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing”, RSC Adv., 2018, 8, 7533)。以上有关葡萄糖胺化合物与有机锗化合物的研究结果明确显示，葡萄糖胺化合物与有机锗化合物的药理特性具有互补作用，可发挥医疗功效的相乘效果(synergistic effect)，使本发明的药物具有出色的功效。

发明内容

本发明提供了一种由有机锗化合物与葡萄糖胺化合物所制备的药物及其用途。本发明还具有以下目的，包括：(一)制备液体型态的有机锗药物，使其方便使用并免遭受固态二氧化锗污染；(二)开发程序简单、反应时间短、可免于毒性成分污染的几丁聚糖溶液制备方法；(三)制备兼具有有机锗化合物与葡萄糖胺化合物的生化特性与医疗效果的药物；(四)制备能在人体与动物体内产生内源性转化生长因子，能促进伤口快速愈合与抑制伤口产生渗出液的药物。

为达上述的一或部分或全部目的或是其他目的，本发明以含有羧酸基(-COOH)的有机锗化合物与葡萄糖胺化合物进行反应，利用有机锗化合物羧酸基的氢离子对葡萄糖胺化合物反应性胺基(-NH₂)的质子化作用，制备成水溶性的盐类药物，该盐类药物具有高度水溶性，可在组织液中解离，并发挥其成分的生化特性、药理特性与医疗效果。这些生化特性、药理特性与医疗效果，包括：源自有机锗化合物成分的镇痛作用、抗炎作用、抗氧化作用、抗缺氧作用、免疫调节作用、抗病毒作用及诱发干扰素分泌、衍生转化生长因子等作用，以及源自葡萄糖胺化合物成分的抗菌作用、抗氧化作用、抗炎作用、抗高血压作用、药剂/DNA 传递作用、抗糖尿病作用、抗肥胖作用、抗 HIV-1 作用、抗阿兹海默症作用、降低胆固醇作用、加强钙吸收作用、止血作用、细胞转导作用，以及可完全通过肠上皮吸收的特性等。上述作用的互补性，使本发明药物具有多方面的出色医疗功效，包括但不限于促进伤口(包括创伤、撕裂伤、磨损伤、刀伤、烧伤、烫伤、晒伤、痤疮、糖尿病溃疡以及长期卧床所引起的褥疮等)愈合的功效。以下将举以 Ge-132 与几丁聚糖和几丁寡糖制备本发明药物，以及该药物在促进伤口愈合上的应用为例，证明其出色的医疗效果。

上述说明仅是本发明技术方案的概述，为了能够更清楚了解本发明的技术手段，而可依照说明书的内容予以实施，并且为了让本发明的上述和其他目的、特征和优点能够更明显易懂，以下特举较佳实施例，并配合附图，详细说明如下。

附图说明

图 1 所示为比较例一大鼠伤口大小比例的经时变化。

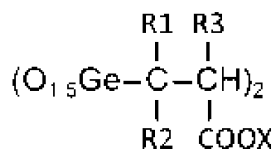
图 2 所示为实施例一兔子伤口大小比例的经时变化。

图 3 所示为实施例二兔子伤口大小比例的经时变化。

图 4 所示为实施例三兔子伤口大小比例的经时变化。

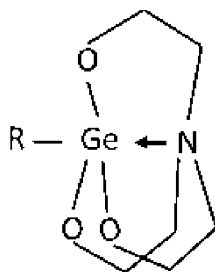
具体实施方式

适于制备本发明药物的带有羧酸基的有机锗化合物，包括但不限于有机锗倍半氧化物(organogermanium sesquioxide)、锗烷化合物(germanes)、杂氮锗三环化合物(germatranes)、螺旋锗化合物(spirogermanium compounds)、锗卟啉化合物(germanium porphyrines)以及二茂锗化合物(germanocenes)等，其中最典型的是双-羧烷基锗倍半氧化物(bis-carboxyalkyl germanium sesquioxide)，其单体的化学式如式 (II) 所示：



式 (II)

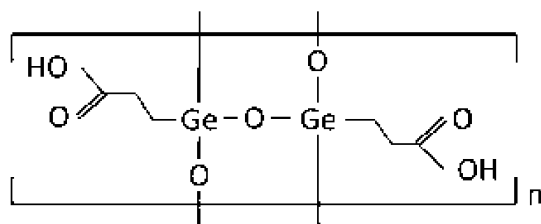
式中的 R1、R2、R3 可为 H，取代或未取代的低碳烷基(alkyl)如甲基(methyl)或乙基(ethyl)、芳基(aryl)、杂芳基(hetaryl)，取代或未取代的胺基(amino group)或酰胺基(amido group)等；X 可为 H、K、Na、碱性胺基(basic amino group)、芳基(aryl)或杂芳基(hetaryl)等。当式 (II) 中的 R1、R2、R3 与 X 为 H 时，即为双-羧乙基锗倍半氧化物(bis(carboxyethyl)germanium sesquioxide)，是一种固体的聚合物，分子式为 $n(\text{GeO}_{1.5}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ，简称 Ge-132。当式 (II) 中的 X 为 K、Na、碱性胺基(basic amino group)、芳基(aryl)或杂芳基(hetaryl)等时，利用浓盐酸进行酸化与结晶，即可得到白色的 Ge-132 粉末。此外，杂氮锗三环化合物(germatranes)的化学式如式 (IV) 所示：



式 (IV)

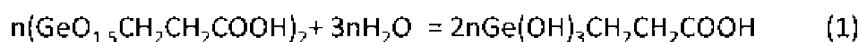
式中的 R 为肉桂酸基 $[-CH(C_6H_4OH)CH_2COOH]$ 、咖啡酸基 $[-CH(C_6H_3(OH)_2)CH_2COOH]$ 或其衍生物之一。螺旋锗化合物为选自以下的至少一种：3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)咖啡酸(3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo-[3,3,3,0]-undecane-1-yl)caffeic acid)、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-羟基-癸酸(3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo-[3,3,3,0]-undecane-1-yl)-10-hydroxy-decanoic acid)、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-甲氧基-癸酸(3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo-[3,3,3,0]-undecane-1-yl)-10-methoxy-decanoic acid)、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-乙氧基-癸酸(3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo-[3,3,3,0]-undecane-1-yl)-10-ethoxy-decanoic acid)、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-苯基-癸酸(3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo-[3,3,3,0]-undecane-1-yl)-10-phenyl-decanoic acid)。

Ge-132 是最具代表性的双-羧烷基锗倍半氧化物，其结构式如式 (III) 所示：



式 (III)

Ge-132 可溶于水。溶解于水的反应如式(1)所示：



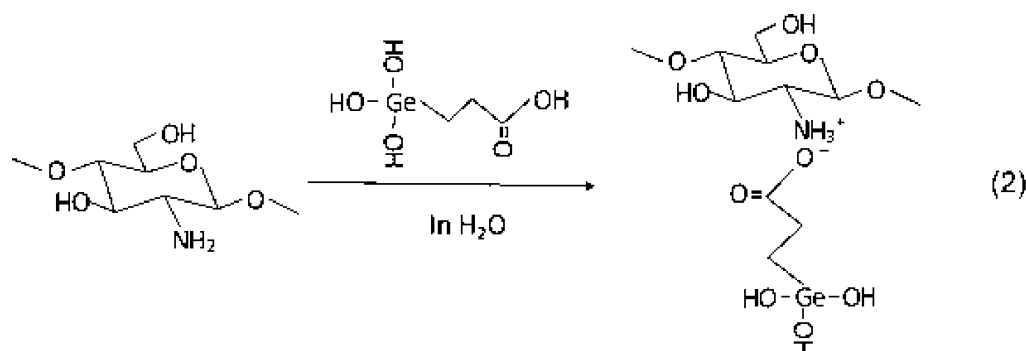
Ge-132 溶解于水即生成名为 3-(三羟基锗烷基)丙酸(3-(trihydroxygermyl)propanoic acid, THGP)的羧基酸，其化学分子式为 $\text{Ge}(\text{OH})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 。

药物制备原理说明

几丁聚糖是本发明所使用的葡萄糖胺化合物之一，兹以其为例进行说明。如式 (I) 所示，几丁聚糖的化学结构中有 3 个常见的反应性官能基团，即胺基(amino group)、一级羟基(primary hydroxyl group)和二级羟基(secondary hydroxyl group)，因此其比一般的聚糖类具备更高的反应活性，但其不溶于水。在几丁聚糖的各种医疗应用中，主要是制作成溶胶、凝胶、薄膜或纤维等型式，而液化是制作这些型式药剂所首先面临的问题。先前的研究已揭露，几丁聚糖只能溶解在酸液中，其溶解系因其反应性胺基被氢离子质子化(protonation)所致，溶解度会受其脱乙酰度、分子链上乙酰基的分布，以及酸液的 pH 值、酸分子结构以及所含的其它离子

等的影响,因此,研究得到其能溶解的最高 pH 值从 pH 6 至 pH 6.5 不等(Domard A. “pH and c.d. Measurements on a Fully Deacetylated Chitosan: Application to CuII-polymer Interactions” Int. J. Biol. Macromol., 9, 98, 1987; J. W. Park and H. K. Choi, “Acid-Base Equilibria and Related Properties of Chitosan” Bull. Korean Chem. Soc., Vol. 4, No. 8, 1983; Rinaudo, M.; Pavlov, G.; Desbrières, J. “Solubilization of Chitosan in Strong Acid Medium” Int. J. Polym. Anal. Charact. 5, 267 - 276, 1999), 其中, Rinaudo 等的研究进一步指出, 当几丁聚糖分子中 50% 以上的反应性胺基被质子化时, 几丁聚糖即呈溶解状态。

Ge-132 溶解于水所形成的羧基酸 THGP 是弱酸, 根据 Sara M. Ogwapit 等(Sara M. Ogwapit et. al., “Analysis of Ge-132 and development of a simple oral anticancer formulation”, Bioscience Horizons, vol. 4, No. 2, June 2011)的试验, Ge-132 在 25°C 水中的溶解度为 1.28 克(g)/100 毫升(ml), 在此浓度下溶液的 pH 为 3.06-3.12。本发明的实验显示, THGP 溶液和醋酸溶液相同, 对几丁聚糖具有良好的溶解作用, 此溶解作用是由于 THGP 的羧基基团的氢离子, 对几丁聚糖的反应性胺基(-NH₂)所起的质子化作用, 其反应如式(2)所示。



式(2)反应的产物为 N-3-(三羟基锗烷基)丙酸几丁聚糖(chitosan-N-3-trihydroxygermyl propionate, chito-N-THGP), 是一种聚阳离子聚合物(polycationic polymer)型态的水溶性盐类化合物, 在水中会解离为 3-(三羟基锗烷基)丙酸根阴离子(Ge(OH)₃CH₂CH₂COO⁻)与质子化的几丁聚糖阳离子(chito-NH₃⁺), 因此会显现此等离子所具有的生化特性。

本发明的实验显示, 式(2)的反应是一个和缓的过程。当几丁聚糖加入 3-(三羟基锗烷基)丙酸溶液时, 几丁聚糖因被质子化而产生含 chito-N-THGP 的淡橙黄色、黏稠性反应生成液, 它是一种胶体溶液。随着几丁聚糖添加量的增加, 反应生成液的 pH 与黏稠度会随之升高。根据本发明的实验, 以脱乙酰度 91.35%, 分子量 100-130 kDa 的几丁聚糖制备药物时, 当溶解的几丁聚糖达到生成液总重的 5%时, 黏度(25°C)会上升至 15,000 cp 左右, 而当几丁聚糖

添加到达一定程度, THGP 的羧酸基团氢离子耗尽, 式(2)的反应告终时, 几丁聚糖不再溶解, 反应生成液即不再清澈透明而呈现混浊, 此时反应生成液的 pH 为 6 左右。

由于几丁聚糖的聚合度、脱乙酰度与分子量等存在变动性, 并会影响其溶解性, 导致药物品质难以管控。因此, 本发明特采用对几丁聚糖具有良好溶解能力的酸类, 包括但不限于醋酸、甲酸、盐酸或硫酸等酸性剂等, 作为 pH 调节剂, 使几丁聚糖的溶解, 不再完全依靠 3-(三羟基锗烷基)丙酸, 如此, 既可让各功能性原料, 在预定的需求配比下完成溶解, 也可确保药物拥有稳定的外观与特性。这些酸性剂除了是理想的 pH 调节剂外, 也可替代 3-(三羟基锗烷基)丙酸的作用, 使制备药物时, 几丁聚糖与 3-(三羟基锗烷基)丙酸的用量可以自由调配, 不再受反应当量的限制。因此, pH 调节剂不仅能帮助制备出 pH 稳定、透明、澄清的药物溶液, 也可同时扮演黏稠度调节剂的角色, 药物不需外加增稠剂, 即可获得需要的黏稠度, 可以确保药物成分的纯净, 减少遭受污染; 同样的, 添加碱性的 pH 调节剂, 包括但不限于氢氧化铵或碱金属与碱土金属的氢氧化物, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙等碱性剂, 可以促进带有羧基酸的有机锗化合物的溶解, 使其在药液中的含量不再受限于与几丁聚糖的反应当量。如此, 既可调节 pH, 更可使本发明的药物进一步含有这些碱性剂与有机锗化合物形成的高水溶性盐类, 有利于提高药物的 3-(三羟基锗烷基)丙酸根 ($\text{Ge}(\text{OH})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$) 浓度与相应的医疗功效, 这也是本发明的一部分。根据本发明的研究, 上述这些碱性剂与 Ge-132 所形成的盐类, 皆具有促进伤口愈合的良好效果, 其中因钙离子另具有止血的作用, 因此使用氢氧化钙为碱性剂时, 所制备的药物兼可有利于伤口的止血, 将在实施例中实验证明之。

以上由几丁聚糖制备得到含 chito-N-THGP 的生成液, 与其它几丁聚糖的有机酸溶液具有相似的典型特性, 包括: (1) 生成液于酸性时呈溶胶(sol)状态(亦即溶胶液), 中性或碱性时则转变为凝胶(gel)状态; (2) 反应生成的盐类化合物(chito-N-THGP)不溶于包括酒精在内的有机溶剂。因此, 除了可将溶胶液制作成软膏剂或液剂等型态外, 也可以利用这些特性, 将其制成其它型式使用。例如: 将溶胶液调制成中性或碱性, 使其凝胶化(gelation)后制作成水凝胶; 将其分散于 95% 酒精或有机溶剂, 得到沉淀后, 再经过滤与低温真空干燥制作成粉剂; 也可利用静电纺丝技术(electrospinning technology)将溶胶液单独、或掺配其它适当的高分子化合物例如但不限于聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA)后, 进行静电纺丝, 以做成纤维、纤维膜(El-Refaie Kenawy et al., Journal of Controlled Release 81(2002) 57 - 64; Zheng-Ming Huang et al., Composites Science and Technology 63 (2003) 2223 - 2253; Y. Liu et al., J. Biomed. Mater. Res. Part B:Appl Biomater. 90B:492 - 502, 2009)或不织布等。另外, 本发明的实验也显示, 该

溶胶液与甘油有良好的混合性，将其与适量的甘油(沸点 290°C)混合均匀，然后涂布为薄层，再加温适当除去水分，即可制作成柔软透明的薄膜。因此，本发明的药物除了制作成液剂、膏剂、乳剂外，还可以制作成粉剂、薄膜、纤维，以及纤维膜或不织布等型式。本发明的药物也可视需要添加至少一辅助药剂，且适于体内给药或体外给药。

除了几丁聚糖之外，本发明也采用几丁寡糖与 3-(三羟基锍烷基)丙酸进行药物制备。本发明以由酵素降解制得平均分子量为 1270 Da 的几丁寡糖所进行的实验结果显示，几丁寡糖水溶液呈弱酸性，其 1%溶液 25°C 时的 pH 为 5.4。浓度对 pH 的影响不大，当浓度由 1%提高至 10%时，pH 并无明显变化；但温度变化对 pH 则有明显的影响。温度提高 pH 即降低。以 10%几丁寡糖溶液为例，当温度自 20°C 上升至 55°C 时，pH 即由 5.65 降为 4.49，呈现接近线性的变化趋势。

几丁寡糖与 3-(三羟基锍烷基)丙酸的质子化反应，同样可以用式(2)代表，反应的生成物为 N-3-(三羟基锍烷基)丙酸几丁寡糖(COS-N-3-trihydroxygermyl propionate, COS-N-THGP)，同样是一种盐类化合物，在水中会解离为 3-(三羟基锍烷基)丙酸根阴离子($\text{Ge}(\text{OH})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$)和质子化的几丁寡糖(COS-NH_3^+)阳离子，并因此拥有两者的生化特性。

以几丁寡糖制备药物时，操作方式与使用几丁聚糖制备时相同。当几丁寡糖加入 3-(三羟基锍烷基)丙酸溶液时，即溶解形成咖啡色的反应生成液。因几丁寡糖具有高水溶性，因此，其溶解并非完全受胺基质子化反应所控制，而且反应生成液的 pH 也远低于以几丁聚糖所制备者。由于与几丁寡糖的质子化反应，消耗了更多的 Ge-132，促进了 Ge-132 的溶解，因此，与几丁聚糖的溶解相同，反应生成液中的 3-(三羟基锍烷基)丙酸根浓度，同样可高于其在 Ge-132 水溶液中的饱和浓度。由于几丁寡糖聚合度与分子量皆较低，因此反应生成液的黏稠性也较低，不存在因黏稠度高影响操作的问题，也无调低 pH 帮助几丁寡糖溶解的需要，反之，可视需要添加碱液，包括但不限于氨水或碱金属与碱土金属的氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钙等，以适度调高 pH，或必要时帮助 Ge-132 的溶解，俾如前所述提高药物中的 3-(三羟基锍烷基)丙酸根浓度；其中以氢氧化钙作为 pH 调节剂时，因钙离子具有止血作用，因此也可有利于伤口的止血。以几丁寡糖制备的本发明药物，同样可以添加适当的赋型剂与添加剂后制作成液剂、膏剂、粉剂，也可添加几丁聚糖凝胶液做成薄膜等使用，但因其吸湿性高，制作成粉剂时须注意防潮处理，以免黏结。

根据以上说明，归结本发明药物的制备步骤如下：(一)物料准备：依据欲制备的药物数量与成分，备妥所需的原料，包括有机锍化合物如 Ge-132、葡萄糖胺化合物如几丁聚糖或几

丁寡糖、pH 调节剂，以及去离子水等；(二)预置用水并搅拌加热：将所需量的去离子水置入一可加热的搅拌反应槽，进行搅拌，并视情况进行加热或不加热；(三)添加有机锗化合物：将所需的有机锗化合物，以干重计量输入反应槽，使在搅拌下分散、溶解于水中，以生成 3-(三羟基锗烷基)丙酸；(四)添加葡萄糖胺化合物：待水温到达预定温度时，将葡萄糖胺化合物输入反应槽，并避免输入过快导致固体粉粒分散不良；(五)持续搅拌完成质子化反应：待葡萄糖胺化合物输入完毕后，即适时停止加热(如有加热)，并持续观测至反应生成液的 pH 稳定，以确认质子化反应完成；(六)pH 调节：以 pH 调节剂将反应生成液调节至预定的 pH；(七)调节重量：添加去离子水调节至预定重量，完成制备。

以上的步骤简单、易行，其中与操作效率及药物品质管控相关的事项如下：在步骤(一)中，因几丁聚糖与几丁寡糖容易吸湿，因此需注意贮存时的防潮，备料时需先确定其含水量；其反应当量会因分子结构的不同而异，因此需做逐批式的分析测定。在步骤(二)中，置入反应槽中的水量，须注意预留容许后续添加 pH 调节剂溶液(虽然使用量不大)；可采取加热或不加热，加热可促进 Ge-132 的溶解，也可使反应加速，但嗣后的降温较耗时；室温如低于 25℃ 时，以加热为宜，但以不超过 50℃ 为宜。在步骤(三)中，有机锗化合物进料，可以一次性加入，或分次加入；可以在水加热前加入，或加热完成后加入。在步骤(四)中，依预定制备的药物组成，以分批方式输入几丁聚糖或几丁寡糖，其中，以几丁聚糖制备药物时，反应生成液的黏稠度会随几丁聚糖的添加而上升，生成液搅拌时的流动模式(flow pattern)也可能发生改变，因此应避免输入过快造成颗粒分散不良，也应采用适于高黏度流体的搅拌器；以几丁寡糖制备药物时，因其水溶性高，生成液黏稠度低，因此不存在黏稠度影响操作的问题。在步骤(五)中，量测获得稳定的 pH，表示质子化反应已经完成，可以进行后续步骤；因生成液的 pH 会受温度影响，因此量测时需做温度校正。在步骤(六)中，调节 pH 时，需做温度校正，并须注意药液黏稠性对 pH 电极可能造成的伤害，并防止因此影响量测的准确性。在步骤(七)中，成分的调节宜以重量为基准，以免除温度变化的影响，不必等待降温即可进行。

以上药物为本发明所首先揭露，为让本发明的特征、目的、优点能更明显易懂，以下特举该药物在促进伤口愈合的使用为例，配合所附图式作详细说明，这一举例不应成为本发明的药物种类，以及本发明药物在其它医疗用途上的限制。

伤口愈合效果的比较例一：文献揭露，Hiroko Matsumoto 等曾使用 Ge-132 溶液，亦即 3-(三羟基锗烷基)丙酸溶液，进行大鼠(rats)皮肤伤口的愈合研究(Hiroko Matsumoto et. al., "Restorative effect of organic germanium compound (Ge-132) on dermal injury", Wound Medicine, Vol.15, Dec. 2016, P6-10)，其是以含 1.8 wt% 的 Ge-132 的等渗溶液进行大鼠手术伤口的治疗，

并以生理食盐水为控制组进行比较。该研究发现在第 1、3、7、14 天时，施药伤口大小分别为 1.45 ± 0.23 平方厘米(cm^2)、 $1.45 \pm 0.13\text{cm}^2$ 、 $0.780 \pm 0.124\text{cm}^2$ 和 $0.050 \pm 0.013\text{cm}^2$ 。施用生理食盐水(physiological saline solution, P. S.)的对照组伤口大小则分别为 $1.77 \pm 0.36\text{cm}^2$ 、 $1.73 \pm 0.13\text{cm}^2$ 、 $0.942 \pm 0.150\text{cm}^2$ 和 $0.108 \pm 0.049\text{cm}^2$ 。为了清楚比较起见，特根据以上结果，以第一天伤口面积的中值为 100%进行第 1、3、7 和 14 天时伤口大小比例的比较，结果如图 1 所示，代表施药期间施药组与对照组伤口大小比例变化的两条曲线十分接近，显示 Ge-132 等张溶液对伤口愈合的促进效果并不特别显著。

实施例一：实施例一是使用本发明药物进行伤口的愈合治疗，以证实本发明的进步性，使用的本发明药物包括：(1)含 Ge-132 当量 3 wt%与几丁聚糖当量 4.5%(代号：3% Ge-CTS)，(2) 含 Ge-132 当量 3%与几丁寡糖当量 4.5% (代号：3% Ge-COS)，(3)含 Ge-132 当量 1.5%与几丁聚糖当量 2.25% (代号：1.5% Ge-CTS)，其是由 3% Ge-CTS 以去离子水稀释所得。为了与比较例一进行比较起见，以上实验药物的有机锗成分是以所含 Ge-132 当量计量，所谓 3% Ge-132 当量，是指制备药物时，所用的 Ge-132 重量是所产出药物重量的 3%。依照 Ge-132 分子量 339.4222，3-(三羟基锗烷基)丙酸分子量 199.75，以及式(1)的反应当量关系计算，3% 的 Ge-132 含量等于 3.531%的 3-(三羟基锗烷基)丙酸含量，或等于 1.284%的锗元素(原子量 72.64)含量。

这些实施例是为了示范本发明在伤口愈合上的效果，不应成为对本发明权利范围的限制。另外，为了解并比较不同的 Ge-132 盐类对伤口愈合的效果，本发明也以含 3% Ge-132 当量的 3-(三羟基锗烷基)丙酸钙溶液(代号：3% Ge-Ca)进行伤口愈合实验，并作为实施例二，以检视 Ge-132 碱土金属盐类的伤口愈合效果。

实施例实验药物的制备：

依照前述的方法与步骤进行制备。

物料准备：

所用的有机锗化合物为 Ge-132，是取市贩纯度 99.95%以上的 Ge-132 细粉，先溶于 95°C 去离子水形成饱和水溶液后，再以 Whatman 3 号定性滤纸过滤，并将滤液收集在烧杯中后，再搅拌冷却至室温，使 Ge-132 形成结晶，然后将结晶浆液真空过滤，再以去离子水清洗滤饼后进行烘干，至含水率为 0.15 %，最后捣碎成粉末备用。所使用的葡萄糖胺化合物为几丁聚糖与几丁寡糖，皆为市售商品(诚丽实业公司)，其中几丁聚糖的脱乙酰度为 91.35%，分子量 100-130 kDa，含水率为 9.47 wt%；几丁寡糖的脱乙酰度为 91.35%，平均分子量 1270 Da，含水率为 8.32 wt%。所使用的 pH 调节剂为 10 wt%冰醋酸水溶液。由于几丁聚糖具有吸湿性，

因此使用时皆经干燥除水后，称取干重使用。

实验药物 3% Ge-CTS 的制备：

依以下步骤制备：(1)取 180 克去离子水置于一 500 ml 烧杯中，再加入干重 6 克的 Ge-132 粉末，开启电动搅拌并加热至 50°C；(2)取干重 9 克的几丁聚糖(即 Ge-132 重的 1.5 倍)，将其缓慢加入搅拌中的 Ge-132 液中；(3)几丁聚糖加料完毕后，继续搅拌并维持温度 30 分钟后，停止加热，让温度降至 25°C，测得生成液的 pH 为 6.03；(4)以 pH 调节剂调节生成液的 pH=5.81；(5)添加去离子水调整重量为 200 克，混合均匀后得到淡橙黄色黏稠液。以上制备所用的几丁聚糖 9 克(Ge-132 重的 1.5 倍)，是经实验预先测得，为与 6 克 Ge-132 进行质子化反应所需的重量。

实验药物 3% Ge-COS 的制备：

使用与制备 3%Ge-CTS 相同的程序与温度进行制备，使用相同的 Ge-132，但不使用 pH 调节剂。制备得到的 3-(三羟基锍烷基)丙酸几丁寡糖为低黏稠性的咖啡色溶液，所含 Ge-132 当量为 3 wt%，所含的几丁寡糖当量为 4.5 wt%，测得其 25°C 时的 pH 为 3.02。以上为利于与几丁聚糖进行比较，因此使用的几丁寡糖重量同样为 Ge-132 的 1.5 倍。

实验药物 3%Ge-Ca 的制备：

(1)取 180 克水置于一 500 ml 烧杯中，以电磁加热搅拌器进行搅拌，再取 6.01 克 Ge-132 粉末(干重 6 克)加入水中。(2)另取 Merck GR 级 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 粉末 1.31 克加入烧杯，加热至 45°C 使 Ge-132 粉末与 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 粉末溶解，30 分钟后加水将溶液总重调为 200 克后，再经 Whatman 3 号定性滤纸过滤，得到含 Ge-132 当量 3 wt% 的实验药物 3 %Ge-Ca，测得其 25°C 时的 pH 为 7.04。

伤口愈合的动物试验：

试验的动物为出生 100 天的纽西兰最少疾病(MD)级白兔，重 2.3 至 2.5 公斤之间。实验前两天，先让兔子穿上防舔的背部夹套使其习惯，夹套可防止兔子舔触伤口，但不妨碍兔子的排泄，也可轻易拆卸进行施药及观察照相。实验启动当日，在兔子后背中间区域除毛，然后在除毛区域的脊椎两侧，视需要每侧各选择 1 或 2 处，标定开创 1.5 厘米(cm) x 1.5 厘米伤口(实际大小以量测为准)的位置，并使伤口边缘相距至 4 cm，然后在预定开创伤口处注射 Xylestesin-A 进行麻醉后，再用活检穿孔器和手术刀开创伤口，移除筋膜上层的皮肉，并用医用纱布按压伤口止血后，再用生理食盐水清洗干净，最后以医用棉球擦干后进行施药。

伤口的施药剂量为前 7 天每一伤口 0.3 ml，7 天以后因伤口缩小，因此剂量减半。伤口施药后，以 3M 透气性聚氨酯薄膜(Tegaderm™ Film，圣保罗，明尼苏达州)覆盖并固定。每 24

小时施药一次，伤口大小于照相后使用 PHOTOSHOP 软件的面积量测功能进行量测。对照组伤口除了不施药外，其余步骤皆与施药伤口相同。

实施例一与实施例二对比：

实施例一使用 3% Ge-CTS 与 3% Ge-COS 两种药物，实施例二使用的药物为 3% Ge-Ca。以上三种药物皆含 3% Ge-132 当量浓度，每一种药物以三只兔子依照上述方式在脊椎两侧各开创 2 个伤口，供三种药物及不施药的对照组进行三组条件相同的重复试验，并量测第 1、3、7、14 天的伤口创面大小。表一所示是实施例一的 3% Ge-132 和 3% Ge-COS 两种药物，实施例二的 3% Ge-Ca 一种药物，以及对照组的实验结果，数据包含伤口面积大小，以及为了比较起见，以第 1 天的伤口大小为基准(即 100%)的伤口大小比例变化。

表一：实施例一与实施例二的实验结果

施药天数		第 1 天		第 3 天		第 7 天		第 14 天	
伤口创面大小		cm ²	比例	cm ²	比例	cm ²	比例	cm ²	比例
对照组	A 兔	2.12	100%	2.85	114.3%	1.34	63.3%	0.26	12.2%
	B 兔	2.30	100%	2.20	95.7%	1.22	53.0%	0.26	11.3%
	C 兔	2.41	100%	2.77	110.0%	1.76	72.9%	0.12	5.0%
	平均		100%		106.7%		63.1%		9.5%
实施例一									
3% Ge-CTS	A 兔	1.95	100%	1.40	71.8%	0.82	42.0%	0.10	5.1%
	B 兔	2.13	100%	1.15	54.0%	0.58	27.1%	0.07	3.3%
	C 兔	2.25	100%	2.03	90.0%	1.25	55.3%	0.12	5.4%
	平均		100%		71.9%		41.5%		4.6%
3% Ge-COS	A 兔	2.32	100%	1.57	67.7%	0.95	40.9%	0.08	3.4%
	B 兔	2.21	100%	1.06	48.0%	0.64	29.1%	0.11	5.0%
	C 兔	2.25	100%	2.23	99.0%	1.47	65.2%	0.13	5.8%
	平均		100%		71.5%		45.1%		4.8%
实施例二									
3% Ge-Ca	A 兔	2.31	100%	2.29	99.1%	1.39	60.0%	0.28	9.2%
	B 兔	2.09	100%	2.01	96.2%	1.09	52.0%	0.13	6.2%
	C 兔	2.26	100%	2.44	108.0%	1.18	52.1%	0.28	8.4%

	平均		100%		101.1%		54.7%		7.9%
--	----	--	------	--	--------	--	-------	--	------

一般而言，手术性伤口不论施药与否，约两周左右即可能接近愈合。当药物具有促进愈合的效果时，在实验初期，施药伤口的缩小速率即会明显快于未施药的对照组伤口。图 2 所示为实施例一每一种药物三只兔子在第 1、3、7、14 天的试验结果，其中的两条曲线分别代表施药组与对照组伤口平均大小的比例变化，两曲线的距离代表伤口缩小程度的差异。

图 2 显示，施药伤口不论是施用 3% Ge-CTS 或 3% Ge-COS，在施药初期即快速缩小，并全程维持较对照组伤口明显快速的愈合速率。施用 3% Ge-CTS 与施用 3% Ge-COS，伤口的缩小速率十分接近，无明显差异。对照组伤口在第三天时有明显的扩大现象，此应可归因于炎症的发生，而施药伤口则无此种现象。实施例一的实验结果，充分证明了 Ge-CTS 与 Ge-COS 对伤口的愈合具有十分显著的促进效果，其应可归因于转化生长因子的产生，以及药物抑制了炎症的发生。

实施例二：Ge-132 碱土金属盐类的伤口愈合实验

以 3% Ge-Ca 进行的实施例二的平均伤口大小比例变化如图 3 所示。施用 3% Ge-Ca 的伤口与对照组伤口在第三天时都有扩大的现象，但施药组的扩大程度明显小于未施药的对照组。施药组伤口缩小的速率优于对照组，也优于图 1 所示的比较例的 1.8% Ge-132 等渗溶液，但不如实施例一施用 3% Ge-CTH 与 3% Ge-COS 的效果。

实施例三：低浓度 Ge-CTS 的愈合效果实验

为了了解本发明药物的浓度对伤口愈合效果的影响，特另以 1.5% Ge-CTS 进行编号 D、E 和 F 三只兔子伤口的愈合试验。试验时依实施例一同样的方法开创伤口，在每只兔子背部脊椎两侧各开一个 1.5 cm x 1.5 cm 左右(实际大小以量测为准)的伤口，一个伤口施加 1.5% Ge-CTS，施药剂量也如实施例一的方式，另一个伤口不施药供作对照组，试验结果如表二所示。

表二：实施例三的实验结果

施药天数		第 1 天		第 3 天		第 7 天		第 14 天	
伤口大小		cm ²	比例	cm ²	比例	cm ²	比例	cm ²	比例
对照组	D 兔	2.43	100%	2.32	95.5%	1.61	66.4%	0.27	11.2%
	E 兔	2.53	100%	2.66	105.3%	1.92	75.7%	0.19	7.5%
	F 兔	2.23	100%	2.09	93.5%	1.37	61.6%	0.16	7.1%
	平均		100%		98.1%		67.9%		8.6%

1.5% Ge-CTS	D 兔	2.03	100%	1.12	55.0%	0.61	30.2%	0.06	2.9%
	E 兔	2.34	100%	1.74	74.4%	0.87	37.0%	0.10	4.1%
	F 兔	2.42	100%	1.50	62.2%	0.85	35.0%	0.13	5.2%
	平均比例		100%		63.9%		34.1%		4.1%

图 4 是表二中第 1、3、7、14 天伤口平均面积比例的变化(以第 1 天为 100%)，显示施用 1.5% Ge-CTS 的伤口，在前 7 天即明显比未施药的对照组缩小很多，与实施例一施用 3% Ge-CTS 比较，其效果毫不逊色，也明显优于比较例一施用 3% Ge-Ca 的效果，显示在浓度减半之下，Ge-CTS 同样具有促进伤口愈合的明显效果，并明显优于比较例一使用 1.8% Ge-132 等渗溶液。

以上所述，仅是本发明的较佳实施例而已，并非对本发明作任何形式上的限制，虽然本发明已以较佳实施例揭露如上，然而并非用以限定本发明,任何熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明技术方案范围内，当可利用上述揭示的方法及技术内容作出些许的更动或修饰为等同变化的等效实施例，但凡是未脱离本发明技术方案的内容，依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰，均仍属于本发明技术方案的范围。

权 利 要 求 书

1.一种药物，其特征在于，该药物含有一水溶性盐类化合物，该水溶性盐类化合物是由带有羧酸基团的有机锗化合物与带有反应性氨基的葡萄糖胺化合物，经由该有机锗化合物羧酸基团的氢离子，对该葡萄糖胺化合物的反应性氨基的质子化作用所制备；其中该葡萄糖胺化合物选自以下之至少一种：葡萄糖胺单糖、几丁寡糖、几丁聚糖。

2.如权利要求1所述的药物，其特征在于，该药物为一具有源自其所含的有机锗成分与所含的葡萄糖胺成分的生物活性与医疗用途的药物。

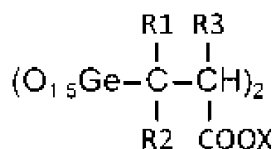
3.如权利要求2所述的药物，其特征在于，来自有机锗成分的医疗用途为以下的任一种：抗炎作用、抗病毒作用、诱发分泌干扰素作用、衍生转化生长因子作用、愈合伤口作用。

4.如权利要求2所述的药物，其特征在于，来自葡萄糖胺成分的医疗用途为以下的任一种：抗菌作用、抗炎作用、止血作用。

5.如权利要求1所述的药物，其特征在于，该带有羧酸基团的有机锗化合物是选自以下的至少一种：有机锗倍半氧化物、锗烷化合物、杂氮锗三环化合物、螺旋锗化合物、锗卟啉化合物以及二茂锗化合物。

6.如权利要求1所述的药物，其特征在于，该几丁寡糖的分子量<3,900 Da，脱乙酰度>90%，该几丁聚糖的分子量<130 kDa，脱乙酰度>90%。

7.如权利要求5所述的药物，其特征在于，该有机锗倍半氧化物的单体化学式如式(II)所示：

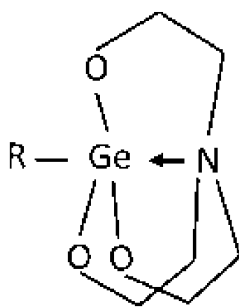


式(II)

式中的R1、R2、R3可为H、取代或未取代的低碳烷基如甲基或乙基等、芳基、杂芳基、取代或未取代的氨基或酰胺基等；X可为H、K、Na、碱性氨基、芳基或杂芳基等。

8.如权利要求7所述的药物，其特征在于，该有机锗倍半氧化物为双-羧乙基锗倍半氧化物(Ge-132)。

9.如权利要求5所述的药物，其特征在于，该杂氮锗三环化合物的化学式如式(IV)所示：



式 (IV)

式中的 R 为肉桂酸基 $[-CH(C_6H_4OH)CH_2COOH]$ 、咖啡酸基 $[-CH(C_6H_3(OH)_2)CH_2COOH]$ 或其它含有羧酸基的任一基团。

10. 如权利要求 5 所述的药物, 其特征在于, 该螺旋锗化合物为选自以下的至少一种: 3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)咖啡酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-羟基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-甲氧基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-乙氧基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-苯基-癸酸。

11. 如权利要求 1 所述的药物, 其特征在于, 该药物的给药方式是选用以下的任一种形态: 溶液、乳剂、膏剂、水凝胶、粉剂、薄膜、不织布。

12. 如权利要求 1 所述的药物, 其特征在于, 该药物更含有选自以下的至少一种添加物: 抗生素、润湿剂、维生素、增稠剂、赋形剂、pH 调节剂。

13. 如权利要求 12 所述的药物, 其特征在于, 该 pH 调节剂为以下之至少一种: 醋酸、甲酸、盐酸、硫酸、氨水、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁。

14. 一种伤口愈合药物, 由以下步骤制备而成:

提供带有羧酸基的有机锗化合物;

提供葡萄糖胺化合物, 其中该葡萄糖胺化合物带有可进行质子化反应的活性氨基, 且选自以下之至少一种: 葡萄糖胺单糖、几丁寡糖、几丁聚糖;

将该有机锗化合物与该葡萄糖胺化合物在水中混合, 使产生该羧酸基对该活性氨基的质子化作用, 以形成药物溶液;

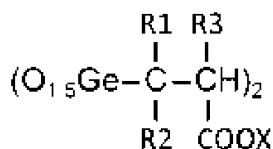
进行该药物溶液的 pH 值与重量调节, 以及添加赋型剂。

15. 如权利要求 14 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该带有羧酸基团的有机锗化合物是选自以下的至少一种: 有机锗倍半氧化物、锗烷化合物、杂氮锗三环化合物、螺旋锗化合

物、锗卟啉化合物以及二茂锗化合物等。

16. 如权利要求 14 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该几丁寡糖的分子量<3,900 Da, 脱乙酰度>90%, 该几丁聚糖的分子量<130 kDa, 脱乙酰度>90%。

17. 如权利要求 15 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该有机锗倍半氧化物的单体化学式如式 (II) 所示:

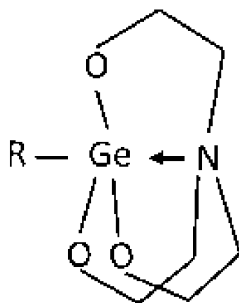


式 (II)

式中的 R1、R2、R3 可为 H、取代或未取代的低碳烷基如甲基或乙基等、芳基、杂芳基、取代或未取代的胺基或酰胺基等; X 可为 H、K、Na、碱性胺基、芳基或杂芳基等。

18. 如权利要求 17 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该有机锗倍半氧化物为双-羧乙基锗倍半氧化物(Ge-132)。

19. 如权利要求 15 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该杂氮锗三环化合物的化学式如式 (IV) 所示:



式 (IV)

式中的 R 为肉桂酸基 $[-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}]$ 、咖啡酸基 $[-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2)\text{CH}_2\text{COOH}]$ 或其它含有羧酸基的任一基团。

20. 如权利要求 15 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该螺旋锗化合物为选自以下的至少一种: 3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)咖啡酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-羟基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-甲氧基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-乙氧基-癸酸、

3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-苯基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-羟基肉桂酸。

21. 如权利要求 14 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该进行该药物溶液的 pH 值调节的步骤更包含使用选自以下至少一种的 pH 调节剂: 醋酸、甲酸、盐酸、氨水、氢氧化钠、氢氧化镁。

22. 如权利要求 14 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该药物是用以治疗以下的任一种伤口: 创伤、撕裂伤、磨损伤、刀伤、烧伤、烫伤、晒伤、痤疮、压疮、糖尿病溃疡等。

23. 如权利要求 14 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该药物被制成以下的任一种型态使用: 溶液、乳剂、膏剂、水凝胶、粉剂、薄膜、不织布。

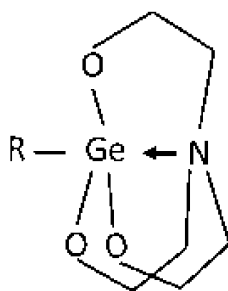
24. 一种伤口愈合药物, 其特征在于, 该伤口愈合药物含有由一带有羧酸基的有机锗化合物与选自以下的至少一种的化合物所形成的盐类: 葡萄糖胺单糖、几丁寡糖、几丁聚糖、氢氧化铵、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物。

25. 如权利要求 24 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该碱金属氢氧化物为选自以下的至少一种: 氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂; 碱土金属氢氧化物为选自以下的至少一种: 氢氧化钙、氢氧化镁。

26. 如权利要求 24 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该带有羧酸基团的有机锗化合物选自以下之至少一种: 有机锗倍半氧化物、锗烷化合物、杂氮锗三环化合物、螺旋锗化合物、锗卟啉化合物以及二茂锗化合物等。

27. 如权利要求 26 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该有机锗倍半氧化物为双-羧乙基锗倍半氧化物(Ge-132)。

28. 如权利要求 26 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该杂氮锗三环化合物之化学式如式(IV)所示:



式 (IV)

式中之 R 为肉桂酸基 $[-CH(C_6H_4OH)CH_2COOH]$ 、咖啡酸基 $[-CH(C_6H_3(OH)_2)CH_2COOH]$

或其它含有羧酸基的任一基团。

29. 如权利要求 26 所述的伤口愈合药物, 其特征在于, 该螺旋锗化合物为选自以下之至少一种: 3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)咖啡酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-羟基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-甲氧基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-乙氧基-癸酸、3-(2,8,9-三氧杂-氮杂-1-锗三环-[3,3,3,0]-十一烷-1-基)-10-苯基-癸酸。